



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Los fibratos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Comentarios a los resultados de una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane



Angel Brea^{a,b,*}, Jesús Millán^{a,c}, Juan F. Ascaso^{a,d}, Mariano Blasco^{a,e},
Angel Díaz^{a,f}, Antonio Hernández-Mijares^{a,g}, Teresa Mantilla^{a,h},
Juan C. Pedro-Botet^{a,i} y Xavier Pintó^{a,j,k}

^a Grupo de Trabajo sobre la Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, España

^b Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

^c Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico, Valencia, España

^e Área Sanitaria de Delicias, Atención Primaria, Zaragoza, España

^f Centro de Salud de Bembibre, Bembibre, León, España

^g Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Universitat de Valencia, Valencia, España

^h Centro de Salud de Prosperidad, Atención Primaria, Madrid, España

ⁱ Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^j Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^k Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa-Fisiopatologia de l'Obesitat i la Nutrició (CIBEROBN), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 22 de febrero de 2018; aceptado el 11 de abril de 2018

Disponible en Internet el 19 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Prevención primaria;
Fibratos;
Revisión;
Enfermedad
cardiovascular

Resumen Los fibratos son un grupo de hipolipemiantes que reducen los triglicéridos, elevan las lipoproteínas de alta densidad y disminuyen la fracción de partículas de LDL pequeñas y densas. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio de la Colaboración Cochrane sobre su eficacia y seguridad en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Este estudio incluye una revisión sistemática y un metaanálisis de 6 estudios (16.135 pacientes) que evalúan, en personas en prevención primaria, los beneficios clínicos de los fibratos comparados con el uso de un placebo o de otros hipolipemiantes. Concluyen que, comparados con placebo,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abrea@riojasalud.es (A. Brea).

los fibratos son útiles para reducir en un 16% el combinado muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (NNT: 112) y que disminuyen la morbimortalidad coronaria un 21% (NNT: 125). Complementariamente, los fibratos podrían reducir la retinopatía diabética previamente establecida. Sin embargo, no influyen en la mortalidad total ni en la de origen no cardiovascular. Tampoco su empleo conjunto con estatinas beneficia a pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, comparado con el uso de estatinas en monoterapia. Los fibratos son seguros, aunque pueden elevar los niveles séricos de creatinina.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Primary prevention;
Fibrates;
Review;
Cardiovascular
disease

Fibrates in primary prevention of cardiovascular disease. Comments on the results of a systematic review of the Cochrane Collaboration

Abstract Fibrates are drugs that reduce triglycerides, elevate high-density lipoproteins, as well as decrease small, dense LDL particles. The results of a study have recently been published by the Cochrane Collaboration on fibrates efficacy and safety in the primary prevention of cardiovascular disease. This study includes a systematic review and a meta-analysis of 6 studies (16,135 patients) that evaluated the clinical benefits of fibrates compared to placebo use or other lipid-lowering drugs. This review showed evidence of a protective effect of the fibrates compared with placebo as regards a reduction 16% of a compound objective of death due to cardiovascular disease, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal cerebrovascular accident (NNT: 112), and that reduce coronary morbidity and mortality by 21% (NNT: 125). In addition, fibrates could reduce previously established diabetic retinopathy. However, fibrates do not influence total mortality, or non-cardiovascular mortality. Its joint use with statins does not benefit patients without established cardiovascular disease, compared to the use of statins in monotherapy. Fibrates are safe, although they can elevate serum creatinine levels.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es el mayor factor lipídico etiológico para el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica. No obstante, el hallazgo de niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) y bajos de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) puede identificar a las personas que tienen un riesgo adicional de presentar una enfermedad cardiovascular (ECV), las cuales podrían beneficiarse de un tratamiento de modificación de dichos lípidos^{1,2}.

En la población general, varias causas subyacentes condicionan la presencia de TG elevados y niveles bajos de c-HDL: sobrepeso y obesidad, inactividad física, tabaquismo, ingesta excesiva de alcohol, dietas muy altas en hidratos de carbono (>60% de la energía total), diabetes tipo 2, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, ciertos fármacos (corticosteroides, inhibidores de la proteasa para VIH, bloqueadores betaadrenérgicos, estrógenos) y factores genéticos^{3,4}.

Cuando los niveles de TG son ≥ 200 mg/dL, la presencia de mayores cantidades de lipoproteínas remanentes aterogénicas puede aumentar el riesgo de enfermedad coronaria sustancialmente más allá de lo predicho por la concentración del c-LDL⁵.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el United Kingdom Prospective Diabetes Study –UKPDS–identificó los niveles bajos de c-HDL (<40 mg/dL en hombres; <45 mg/dL en mujeres) como el segundo factor de riesgo coronario más importante después del c-LDL⁶.

La denominada dislipidemia aterogénica (DA) agrupa las alteraciones antes señaladas: hipertrigliceridemia, c-HDL bajo y presencia de una gran proporción de partículas de c-LDL pequeñas y densas⁷.

Los fibratos son fármacos que inducen cambios en la transcripción genética que controla el metabolismo lipídico y son efectivos para modificar la DA^{8–10}. Entre otras acciones, estimulan los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas, lo que conduce a un aumento en la producción de apolipoproteínas que configuran las HDL. Además, los fibratos mejoran el catabolismo de TG incrementando la producción de la lipoproteína lipasa y estimulando la captación celular de los ácidos grasos y su conversión a derivados de acil-CoenzimaA. Por lo tanto, podrían ser particularmente adecuados para la prevención de eventos cardiovasculares en personas con niveles bajos de c-HDL y altos de TG².

Los fibratos actualmente disponibles incluyen: gemfibrozilo, fenofibrato, ácido fenofibrato, bezafibrato, etofibrato y ciprofibrato. El clofibrato ya no se usa debido al exceso de mortalidad que su empleo provocaba^{11,12}.

Pese a sus propiedades modificadoras de la DA, en pacientes en prevención primaria, es decir, sin antecedentes de enfermedad arteriosclerótica coronaria o cerebrovascular, la evidencia de que los fibratos reducen la morbimortalidad asociada con la ECV o la morbimortalidad en general no está totalmente bien definida, constituyendo el objeto de esta revisión sistemática.

El porqué de esta revisión

Como destacan los propios autores de esta revisión de la Colaboración Cochrane¹³, su importancia viene establecida, por una parte, porque en ninguno de los exámenes sistemáticos y metaanálisis previos de los ensayos aleatorizados y controlados realizados con fibratos y su efecto sobre la ECV se comunican los resultados de forma separada en prevención primaria o secundaria^{9,10,14}. Complementariamente, la principal evidencia del beneficio clínico proviene de ensayos controlados con placebo que emplean los fibratos más antiguos: como el gemfibrozilo, que cuando se usa en combinación con las estatinas tiene un alto riesgo de producir toxicidad muscular, debiendo evitarse su empleo conjunto; o el clofibrato, que se retiró del mercado hace algo más de 15 años por incrementar la mortalidad.

Una última razón proviene de la necesidad de aclarar las dudas sobre el beneficio adicional que los fibratos aportan a aquellos pacientes que los tomen conjuntamente con las estatinas, tal como se ha planteado en los ensayos más recientes: el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-ACCORD-¹⁵ o el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes -FIELD- Study¹⁶.

Objetivos y métodos

El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis de la Colaboración Cochrane¹³ ha sido el evaluar, en personas en prevención primaria, los beneficios clínicos en términos de morbimortalidad por ECV y los efectos adversos tanto de los fibratos comparados con el uso de un placebo como del empleo de los fibratos más otros fármacos modificadores de lípidos frente a otros hipolipidémicos.

Se valoró como objetivo primario el efecto sobre un combinado de los principales eventos de la ECV: muerte por ECV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Se han evaluado, además, los objetivos secundarios: mortalidad total; mortalidad no cardiovascular; retinopatía diabética (progresión de la retinopatía diabética preexistente y desarrollo de nueva retinopatía diabética); incidencia de albuminuria (incidencia de macroalbuminuria e incidencia de micro o macroalbuminuria).

También se valoró la aparición de efectos adversos atribuibles al empleo de los fibratos. No se pudo analizar la calidad de vida reportada por los pacientes, al no ser recogido este dato en ninguna publicación.

Se incluyeron 6 ensayos aleatorizados y controlados, que emplearon en pacientes de prevención primaria cualquier fibrato diferente a clofibrato –exclusión motivada por la retirada de este fármaco del mercado– y cuyos resultados se podían valorar para responder a los objetivos fijados. Se analizaron los datos de un total de 16.135 pacientes. Tres

de los estudios abarcaban pacientes de prevención primaria y secundaria, pero los autores tuvieron la capacidad de obtener por separado los datos de aquellos pacientes que no habían presentado previamente una ECV. Cuatro de estos ensayos fueron realizados exclusivamente con pacientes diabéticos. El periodo de seguimiento fue de 2 a 5 años.

Se evaluó la calidad de las pruebas utilizando el sistema GRADE¹⁷.

Resultados(tabla 1)

Resultado combinado de los principales eventos de enfermedad cardiovascular: muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal

Del análisis de los 6 estudios incluidos en la revisión, que engloban más de 16.000 individuos, se desprende que el empleo de fibratos se acompaña de una reducción significativa del riesgo: RR de 0,84 con IC 95% de 0,74-0,96. El número necesario de pacientes a tratar durante 5 años para evitar un evento (NNT) se estimó en 112.

Resultado combinado de mortalidad coronaria o infarto de miocardio no fatal

La información procedente de los 6 ensayos clínicos referidos muestra que los fibratos reducen la enfermedad coronaria, siendo el RR de 0,79 y el IC 95% de 0,68-0,92. El NNT estimado es de 125 pacientes.

Mortalidad por cualquier causa

Con datos procedentes de 5 ensayos y más de 8.400 individuos, el metaanálisis de los mismos no mostró un efecto significativo de los fibratos, siendo el RR de 1,01 y el IC 95% de 0,91-1,26.

Mortalidad de origen no cardiovascular

Al analizar los datos procedentes de los 5 ensayos anteriormente mencionados, no se observó ninguna influencia significativa de los fibratos, siendo el RR de 1,01 y el IC 95% de 0,76-1,35.

Retinopatía diabética

Ningún ensayo realizado exclusivamente en pacientes de prevención primaria aportó datos sobre la retinopatía diabética. No obstante, utilizando la información de 3 estudios con 2.901 pacientes libres y afectados de ECV establecida, el riesgo de progresión de la retinopatía diabética preexistente disminuyó significativamente en el grupo del fibrato, siendo el RR de 0,67 y el IC 95% de 0,56-0,81.

El análisis de los resultados de 2 de dichos ensayos con 1.308 participantes pone de manifiesto que los fibratos disminuyen la retinopatía diabética de nueva aparición con un RR de 0,60 y un IC 95% de 0,17-2,09.

Tabla 1 Efectos clínicos de los fibratos en prevención primaria

Resultado	Estudios, n	Pacientes, n	Razón de riesgo	IC 95%	Grado de evidencia
Combinado de: muerte por ECV, IAM no fatal o ACV no fatal	6	16.135	0,84 (–16%)	0,74-0,96	Moderado
Combinado de: muerte coronaria o IAM no fatal	6	16.135	0,79 (–21%)	0,68-0,92	Moderado
Mortalidad por cualquier causa	5	8.471	1,01 (+1%)	0,81-1,26	Bajo
Muerte de causa no vascular	5	8.471	1,01 (+1%)	0,76-1,35	Bajo
Interrupción del tratamiento por efectos adversos	3	4.805	1,38 (+38%)	0,71-2,68	Muy bajo

ACV: accidente cerebrovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza.

Incidencia de albuminuria

Solo el estudio ACCORD aportó resultados en este sentido, mostrando que el fenofibrato reduce de forma no significativa la incidencia de macroalbuminuria (tasa albumina/g creatinina ≥ 300 mg) y la de macro o microalbuminuria, con un RR de 0,85 (IC 95% 0,67-1,09) y 0,92 (IC 95% 0,83-1,01), respectivamente.

Efectos adversos

La mayoría de los estudios no describen detalladamente los efectos adversos ocasionados por los fibratos, al ser escasos o de leve intensidad. Para paliar esta circunstancia, los autores evalúan los datos procedentes de los 3 ensayos (con 4.805 participantes) que comunican la interrupción del tratamiento por consecuencias no deseadas, desprendiéndose de su análisis que los fibratos tienen un efecto similar al del placebo con un RR de 1,38 y un IC 95% de 0,78-2,68.

Evaluando los pocos efectos adversos desglosados, se concluye que los fibratos, comparados con el placebo:

- Pueden incrementar la creatinina sérica (3 estudios; 4.805 participantes; RR 1,88 e IC 95% 1,65-2,15).
- Elevan no significativamente la incidencia de litiasis biliar (3 estudios; 4.805 participantes; RR 1,33 e IC 95% 0,68-2,62).
- Solo en 5 pacientes se comunicó una elevación de transaminasas, frente a uno en el grupo placebo.
- Solo un paciente desarrolló una pancreatitis aguda.

Ensayos con fibratos en monoterapia frente a fibratos además de estatinas

Los fibratos en monoterapia son efectivos en la reducción del objetivo primario combinado (muerte por ECV, infarto de miocardio no mortal o ACV no mortal), como se desprende del análisis de 4 ensayos con 12.153 participantes que utilizaron únicamente estos hipolipidemiantes, resultando un RR de 0,79 y un IC 95% de 0,68-0,92.

La mortalidad total no varió tras evaluar 3 estudios y 4.489 participantes con un RR de 1,02 y un IC 95% de 0,68-1,52, si los fibratos se utilizaron en monoterapia.

Cuando se analiza el efecto de los fibratos conjuntamente con las estatinas frente a estas en monoterapia, 2 ensayos con 3.982 participantes no mostraron una mejora

significativa para el resultado primario combinado, con un RR de 0,99 y un IC 95% de 0,78-1,26, ni sobre la mortalidad total, con un RR de 1,01 y un IC 95% de 0,78-1,31.

Comentarios finales

Esta revisión, a la vista del metaanálisis efectuado, permite hacer 2 afirmaciones sobre el empleo de los fibratos en prevención primaria:

Primera, que son útiles para reducir en un 16% el combinado de los principales eventos cardiovasculares: muerte por ECV, infarto de miocardio no fatal o ACV no fatal (NNT: 112), comparados con placebo.

Segunda, que los fibratos reducen la morbimortalidad coronaria un 21% más que el empleo de un placebo (NNT: 125). Complementariamente, los fibratos podrían reducir la retinopatía diabética previamente establecida.

Esta eficacia se asocia a la seguridad de su utilización, con la única limitación de un posible incremento de los niveles séricos de creatinina. Sin embargo, no influyen en la mortalidad total ni en la de origen no cardiovascular. Tampoco su efecto beneficioso se extiende, en la generalidad de pacientes sin ECV establecida, al empleo conjunto con las estatinas, frente al uso de estatinas en monoterapia.

Estos resultados son consistentes con otros previamente publicados. Así, en el metaanálisis de Jun et al.¹⁰, que incluyó 18 ensayos con un total de 45.058 participantes, el empleo de los fibratos se asoció con una reducción del 10% del RR para eventos cardiovasculares mayores y del 13% para eventos coronarios. Sin embargo, tampoco encontró beneficio para disminuir el riesgo de los ACV, la mortalidad total o la mortalidad por ECV. Otros metaanálisis también corroboran la disminución en un 12-22% de los eventos coronarios no fatales con el uso de los fibratos^{9,13,18}, incluido uno llevado a cabo exclusivamente con pacientes diabéticos, que evidenció que el infarto no mortal se reduce un 21% en esta población¹⁹.

Es muy probable que los fibratos vieran incrementados sus efectos beneficiosos más allá de lo aportado en este metaanálisis si se indicaran de forma preferente en pacientes con DA. En este sentido, el Helsinki Heart Study, que empleó gemfibrozilo en prevención primaria, demostró hace años como la reducción de eventos coronarios (infarto agudo de miocardio mortal y no mortal más mortalidad por cardiopatía isquémica) pasaba del 34% en población general al 65% en los pacientes con DA^{20,21}. A conclusiones similares

llegaron 3 metaanálisis que emplearon datos de ensayos de prevención primaria y secundaria²²⁻²⁴.

En cuanto a la reducción de la retinopatía diabética, las conclusiones del metaanálisis coinciden con lo aportado por los estudios FIELD y ACCORD-Eye, que emplearon fenofibrato, el cual demostró ser capaz de enlentecer su progresión, independiente del control glucémico y lipídico, alargando en un 30-40% el tiempo hasta hacer necesaria la primera sesión de láser^{25,26}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:E1-40.
- Khoury N, Goldberg AC. The use of fibric acid derivatives in cardiovascular prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13:335-42.
- Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19:259-78.
- Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am*. 1994;78:117-41.
- Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M. The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation*. 1987;75:124-30.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
- Grundey SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1997;95:1-4.
- Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:148-57.
- Aboubih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: A systematic review. *Am J Med*. 2009;122:962.e1-8.
- Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
- Department of Economic and Social Affairs. Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. Eighth Issue, Pharmaceuticals. New York: United Nations; 2003.
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J*. 1979;42:370-1.
- Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11. CD009753.
- Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349, g4379.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
- Keech RJ, Simes P, Barter J, Best R, Scott MR, Taskinen P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2005;365:1849-61.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE Handbook [consultado 15 Nov 2016]. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
- Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2005;165:725-30.
- Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—A pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*. 2010;141:157-66.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mantarri M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: Implications for treatment. *Circulation*. 1992;85:37-45.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
- Lee M, Saber JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.
- Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencio P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267-72.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
- Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al., ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-44.